



Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO: ESTADO DA ARTE
NA PREVISÃO E PREVENÇÃO

Diana Rodrigues dos Santos Martins

Endereço: dianemartin_@hotmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Orientadora: Dra. Cristina Maria da Conceição Dias Monteiro

Porto, 2015

AGRADECIMENTOS

À Dra. Cristina Maria da Conceição Dias Monteiro, pela generosidade ao aceitar a orientação científica desta dissertação, bem como por todo o apoio, disponibilidade e empenho. A sua postura face à actividade que desempenha é uma fonte de inspiração, um exemplo de dedicação para o meu futuro como profissional de saúde.

À família e aos amigos, um agradecimento por todo o apoio incondicional, por todas as vezes que me lembraram que o futuro não pertence aos que esperam, mas sim aos que sonham em grande.

RESUMO

A restrição de crescimento intrauterino é definida pela incapacidade do feto em atingir o seu potencial máximo de crescimento geneticamente determinado. Estima-se que complice cerca de 10% das gestações, constituindo um problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento.

Etiologicamente podem contribuir fatores maternos, fetais e placentários, sendo a insuficiência placentária a causa mais comum.

É uma das principais causas de morbidade e mortalidade perinatal. Estão também descritos efeitos deletérios na idade adulta, como perturbações do neurodesenvolvimento, manifestações da síndrome metabólica, nomeadamente doença cardiovascular e endócrina.

Face ao seu impacto, a restrição de crescimento intrauterino tem sido mote de muita investigação nas últimas décadas. Estão descritas várias intervenções preventivas que, apesar da sua plausibilidade fisiopatológica, carecem de evidência científica inequívoca.

Assiste-se à crescente discussão de que a chave para a prevenção pode passar pela previsão precoce de quais as gestações em risco de desenvolver restrição, antes que esta se torne evidente nos parâmetros diagnósticos. Apesar de apresentar vantagens em qualquer idade gestacional, a previsão seria idealmente exequível no primeiro trimestre, face à possibilidade de implementar medidas profiláticas nas grávidas sinalizadas. Infelizmente, os esforços para desenvolver um método de rastreio, incluindo avaliações ecográficas e serológicas, têm-se mostrado insuficientes para permitir a sua implementação na prática clínica.

A presente revisão de literatura tem com o objectivo abordar o estado da arte referente à previsão e prevenção da restrição de crescimento intrauterino, destacando as intervenções que se mostram promissoras, bem como as suas limitações. Uma contribuição para a compreensão deste, que representa um dos mais comuns e complexos problemas da obstetrícia moderna.

PALAVRAS CHAVE: Restrição de crescimento intrauterino, restrição de crescimento fetal, previsão, prevenção, marcadores bioquímicos, rastreio ecográfico, investigação com Doppler, ecografia tridimensional, ácido acetilsalicílico.

ABSTRACT

The intra uterine growth restriction is defined by the fetus's inability to achieve its full potential of genetically determined growth. It is estimated that complicates about 10% of pregnancies, representing a public health problem, particularly in developing countries.

Etiologically can contribute maternal, fetal and placental factors, placental insufficiency being the most common cause.

It is a major cause of perinatal morbidity and mortality. Are also described deleterious effects described in adulthood, such as neurodevelopmental disorders, manifestations of the metabolic syndrome, including endocrine and cardiovascular disease.

Given its impact, intra uterine growth restriction has been the motto of a much investigation in recent decades. Several preventive interventions are described which, despite its pathophysiological plausibility, lack of unequivocal scientific evidence.

We are witnessing the growing discussion that the key to prevention can go through the early prediction of which pregnancies at risk for developing restriction, before it becomes evident in the diagnostic parameters. Despite its advantages in any gestational age, the forecast would ideally be feasible in the first trimester, given the possibility of implementing preventive measures in marked flagged pregnancies. Unfortunately, the efforts to develop a screening method, including ultrasound and serological evaluations, have been proven to be insufficient to allow its implementation in clinical practice.

This literature review has aimed to address the state of the art regarding the prediction and prevention of intra uterine growth restriction, highlighting interventions shown to be promising, as well as its limitations. A contribution to the understanding of this illness, which represents one of the most common and complex problems of modern obstetrics.

KEY-WORDS: *intrauterine growth restriction, fetal growth restriction, prediction, prevention, biochemical markers, ultrasound screening, Doppler investigation, tridimensional ultrasound, acetylsalicylic acid.*

LISTA DE ABREVIATURAS

% - Percentagem

< - Inferior

> - Superior

\leq - Inferior ou igual

\geq - Superior ou igual

3D - Tridimensional

AAS – Ácido Acetilsalicílico

AFP – Alfa-Fetoproteína

β -hCG - Gonodotrofina Coriônica Humana- fracção beta

CEC – Células Endoteliais Circulantes

CRL – Comprimento Cabeça-Nádega do inglês Crown-rump Length

CUP – Circulação Utero-Placentária

D - Diástole

DAU – Doppler da Artéria Uterina

DC – Doppler Contínuo

DP – Doppler Pulsado

DPC – Doppler Pulsado Colorido

DP3D – Doppler Pulsátil Tridimensional

Esp - Especificidade

FCP - Feto Constitucionalmente Pequeno

FP – Falsos Positivos

FR – Factores de Risco

HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular

IC – Intervalo de Confiança

IF – Índice de Fluxo

IG - Idade Gestacional

IIP – Insuficiência Isquêmica Placentária

IP – Índice de Pulsatilidade

IR – Índice de Resistência

IV – Índice de Vascularização

IVF - Índice de Vascularização-Fluxo

MoM – Múltiplo da Mediana

P - Percentil

PAPP-A – Proteína Plasmática A Associada à Gravidez

PE – Pré-Eclampsia

PFE - Peso Fetal Estimado

PIGF - Factor de Crescimento Placentário do inglês Placental Growth Factor

PPT – Parto Pré-Termo

Prev - Prevalência

RCIU - Restrição de Crescimento Intrauterino

RR – Risco Relativo

S - Sístole

SD – Desvio Padrão do inglês Standard Deviation

Sens – Sensibilidade

uE3 – Estriol não conjugado

VP – Volume Placentário

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

VOCAL - do inglês Virtual Organ Computer-aided Analysis

XI VOCAL - do inglês Extended Imaging VOCAL

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO.....	1
II. MATERIAIS E MÉTODOS.....	3
III. DESENVOLVIMENTO	
1. Previsão da Restrição de Crescimento Intrauterino	
1.1) Importância da previsão.....	4
1.2) Modalidades preditivas	
1.2.1) Factores de risco clínicos.....	4
1.2.2) Marcadores séricos maternos do rastreio das aneuploidias e defeitos do tubo neural...	5
1.2.3) Outros marcadores séricos.....	7
1.2.4) Doppler da artéria uterina.....	8
1.2.5) Ecografia tridimensional da placenta.....	10
1.3) Combinação de modalidades preditivas.....	12
2. Prevenção da Restrição de Crescimento Intrauterino	
2.1) Medidas comportamentais.....	13
2.2) Ácido acetilsalicílico.....	14
2.3) Anticoagulantes.....	16
2.4) Derivados do óxido nítrico.....	17
2.5) Estatinas.....	18
IV. CONCLUSÃO.....	20
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
VI. ANEXOS.....	32

I. INTRODUÇÃO

O conceito de restrição de crescimento intrauterino (RCIU) é conhecido há mais de um século,¹ e define-se pela incapacidade do feto em atingir o seu potencial máximo de crescimento geneticamente determinado. Na prática clínica traduz-se por um peso fetal estimado (PFE) abaixo do percentil (P) 10 para a idade gestacional (IG).²

Estima-se que complice cerca de 10% das gestações,^{3,4} constituindo um problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento.³

Para a etiologia da RCIU podem contribuir factores maternos, fetais e placentários,² sendo a insuficiência placentária a causa mais comum.⁴ A função placentária depende de uma adequada invasão trofoblástica das artérias espiraladas, entre as 8 e as 20 semanas.⁵ Este processo fisiológico converte as artérias em canais dilatados, de parede fina e independentes do controlo vasomotor, a fim de providenciar um crescente aporte sanguíneo ao feto em desenvolvimento.⁶ Segundo a hipótese mais consensual, pensa-se que uma remodelação arterial deficiente conduz à manutenção de elevadas resistências vasculares, com consequente hipoperfusão uteroplacentária.⁷ A insuficiência isquémica placentária (IIP), resultante desta insuficiência vascular, pode manifestar-se clinicamente como RCIU, pré-eclampsia (PE), placenta abrupta, ou combinações destas entidades.⁸

A RCIU constitui uma das principais causas de morbilidade e mortalidade perinatal.^{4,9} Segundo a teoria de Barker, uma programação metabólica mal adaptativa *in utero* condiciona efeitos deletérios na idade adulta, como perturbações do neurodesenvolvimento,¹⁰ manifestações da síndrome metabólica, nomeadamente doença cardiovascular e endócrina.¹¹

Face a um PFE inferior ao percentil 10 para a IG, os conceitos RCIU e feto constitucionalmente pequeno (FCP) são muitas vezes utilizados como sinónimos. Deve ser realizado diagnóstico diferencial pois cerca de 70% dos FCP, apesar de pequenos, atingem o seu potencial genético e são saudáveis.¹⁰

Face ao seu impacto, a RCIU tem sido mote de muita investigação nas últimas décadas. Estão descritas várias intervenções preventivas que, apesar da sua plausibilidade fisiopatológica, carecem de evidência científica inequívoca.¹²

Assiste-se à crescente discussão de que a chave para a prevenção pode passar pela previsão precoce de quais as gestações em risco de desenvolver restrição, antes que esta se torne evidente nos parâmetros diagnósticos. Apesar de apresentar vantagens em qualquer IG, a previsão seria idealmente exequível no primeiro trimestre, face à possibilidade de implementar medidas profiláticas nas grávidas sinalizadas. Infelizmente, os esforços para desenvolver um método de

rastreio, incluindo avaliações ecográficas e serológicas, têm-se mostrado insuficientes para permitir a sua implementação na prática clínica.^{1,13}

A presente revisão de literatura tem como objectivo abordar o estado da arte referente à previsão e prevenção da RCIU, destacando as intervenções que se mostram promissoras, bem como as suas limitações. Uma contribuição para a compreensão deste, que representa um dos mais comuns e complexos problemas da obstetrícia moderna.¹⁴

II. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica para a elaboração da presente revisão de literatura decorreu no período entre Fevereiro e Dezembro de 2014.

Publicações em inglês e português foram obtidas a partir da pesquisa efectuada nas bases de dados electrónicas PUBMED e COCHRANE.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave, isoladamente e em combinação: intrauterine growth restriction, fetal growth restriction, prediction, prevention, biochemical markers, ultrasound screening, Doppler investigation, tridimensional ultrasound, acetylsalicylic acid.

III. DESENVOLVIMENTO

1. PREVISÃO DA RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO

1.1) Importância da previsão

Embora a RCIU se manifeste geralmente na segunda metade da gravidez, acredita-se que a disfunção subjacente ocorra precocemente.^{15,16,17} Uma possível explicação para os resultados desapontantes das estratégias de previsão e prevenção é a sua implementação maioritária no segundo ou terceiro trimestre, muito após o estabelecimento da invasão trofoblástica deficiente.¹⁸

A previsão deveria ser exequível idealmente no primeiro trimestre, face à possibilidade de recorrer a medidas profiláticas.¹⁹ A estimativa individualizada do risco de desenvolvimento da doença permitiria adequar os cuidados prestados às reais necessidades de cada grávida. As medidas profiláticas seriam reservadas para as mulheres em risco considerável, evitando-se intervenções desnecessárias nas restantes.²⁰ Esta poderá representar a primeira etapa de uma estratégia de saúde pública, com o objectivo de diminuir a prevalência da RCIU e as suas consequências.²¹

Apesar de limitar a eficácia das medidas preventivas, a previsão após o primeiro trimestre continua a apresentar vantagens. As grávidas sinalizadas podem beneficiar de monitorização e diagnóstico precoce em centros especializados.²² Demonstrou-se uma diminuição na morbimortalidade perinatal graças à antevisão de possíveis complicações,²² e indução do parto como medida profilática.²¹

Esta quantificação de risco permitiria também melhorar a avaliação da efectividade de medidas preventivas, ao evitar o recrutamento para os estudos de mulheres com riscos muito díspares.²⁰

1.2) Modalidades preditivas

1.2.1) Factores de risco clínicos

Um vasto número de factores tem-se associado a risco acrescido de desenvolvimento de RCIU (Anexo I).

A avaliação clínica é capaz de identificar prontamente um leque de factores de risco (FR), alguns dos quais modificáveis, bem como auxiliar o clínico na tomada de decisões ao providenciar uma probabilidade pré teste.¹⁹

Apesar de constituir um método atractivo acompanha-se de algumas limitações. Isoladamente é um método insatisfatório, visto que em mais de 50% dos casos diagnosticados não é identificado qualquer FR.⁴³ Estes factores podem operar distintamente em diferentes indivíduos, e a magnitude de risco por eles conferida depende do seu tipo, número e severidade.¹⁹ Na avaliação de resultados é necessário ter em conta a interferência de outras variáveis. Há factores frequentemente associados entre si, sendo o risco cumulativo. A título de exemplo, mulheres diabéticas são geralmente mais velhas, obesas e hipertensas.³¹ Verificou-se que cerca de 40% do risco atribuído a um baixo nível socioeconómico pode ser explicado pelos hábitos tabágicos desta população.²⁴

O risco de recorrência indicia a existência de predisposição genética.⁴⁴ A elevada prevalência de RCIU a que se assiste no sul da Ásia sugere a existência de uma contribuição genética ainda por desvendar.³

1.2.2) Marcadores séricos maternos do rastreio de aneuploidias e defeitos do tubo neural

A avaliação combinada no primeiro trimestre dos níveis da proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A), gonodotrofina coriónica humana- fracção beta (β -hCG) e translucência da nuca detecta aproximadamente 85% dos casos de trissomia 21. A combinação no segundo trimestre da alfa-fetoproteína (AFP), hHCG, estriol não conjugado (uE3) e inibina-A alcança resultados semelhantes.⁴⁵

Constatou-se que após descartada a presença de aneuploidias ou defeitos do tubo neural, resultados anormais destes marcadores conferem risco de desenvolvimento de várias complicações obstétricas, uma das quais a RCIU.⁴⁶

Marcadores no 1º trimestre

- *PAPP-A*

Esta protease, produzida pelo sinciotrofoblasto, aumenta a actividade do factor de crescimento semelhante à insulina II, através da sua actividade sobre a proteína de ligação do factor de crescimento semelhante à insulina 4.⁴⁷ Tendo em conta que as funções desta somatomedina consistem no estímulo da invasão trofoblástica e crescimento fetal,⁴⁸ é plausível que níveis reduzidos de PAPP-A se associem a patologias relacionadas com a insuficiência placentária.

Apesar da diversidade dos valores de referência utilizados, a relação entre baixas concentrações de PAPP-A às 10-14 semanas e subsequente desenvolvimento de RCIU tem-se mostrado consistente (Anexo II). Demonstrou-se em vários estudos multicêntricos que o risco é superior para percentis de PAPP-A cada vez mais baixos.^{50,51,55}

Apesar desta manifesta associação as sensibilidades são baixas.⁶⁷ A sensibilidade e valor preditivo positivo (VPP) para valores de referência de PAPP-A<P5 variam entre os 8-33% e 11-24% respectivamente.^{50,52,55,61,64}

- β -hCG

Baixas concentrações para a IG desta glicoproteína foram apontadas como preditivas de RCIU.^{58,64,66} Supõe-se que os níveis diminuídos resultem da inadequada remodelação trofoblástica implicada na insuficiência placentária.^{49,64}

Para um β -hCG<P5 as taxas de detecção variam entre 5.1% e 8.4%.^{49-51,55,62,64} Porém apesar da relativa standardização dos valores de referência, a literatura fornece dados contraditórios.⁷⁰ Vários estudos não encontraram esta associação,^{55,62,71} e noutros a tendência deixou de ser estatisticamente significativa após regressão logística ou análise multivariável.^{28,49,51,63}

Marcadores no 2º trimestre

- β -hCG

Na ausência de anomalias cromossômicas ou estruturais, valores de β -hCG >2.5 múltiplos da mediana (MoM) foram associados ao aumento de risco de complicações relativas à insuficiência placentária, sendo este proporcional à magnitude do desvio.⁷² Presume-se que níveis elevados espelhem uma hiperplasia reactiva do citotrofoblasto à hipoxia.⁴⁹

Ainda assim, há a referir trabalhos que, para estes valores de referência, não encontraram associações.⁷³⁻⁷⁵

- AFP

Valores >2.5 MoM indicaram o desenvolvimento de RCIU numa população não seleccionada (RR, 2.3; IC 95% 1.8-2.9).⁷³ Este achado está em consonância com o publicado por vários autores.^{71,74,76}

A disrupção da barreira feto-placentária é o mecanismo teoricamente responsável pela elevação desta glicoproteína na RCIU.⁷³

- uE3

Poucos estudos avaliaram este analito. Segundo Yaron et. al valores ≤ 0.5 MoM apresentaram um RR de 2.6 (IC 95% 2.0-3.3) para o desenvolvimento de RCIU.⁷³ Para o mesmo valor de referência Dugoff et al. encontrou uma associação significativa com o peso à nascença ≤ 10 .⁷⁴

- *Inibina-A*

A inibina-A é um marcador da função placentária e stress oxidativo.⁴⁶ Detectou-se uma relação entre níveis ≥ 2.0 MoM e RCIU a partir das 15 semanas.⁷⁴ A pequena amostragem nos escassos estudos disponíveis limitam mais conclusões.⁷⁷

Combinação de marcadores

Concluiu-se numa meta-análise que a capacidade preditiva individual dos marcadores supracitados é baixa.⁷⁸ Grandes estudos publicados posteriormente reforçaram esta premissa.^{55,58,59,63,66,69} Na tentativa de mimetizar a eficiência do rastreio das aneuploidias,⁴⁵ tem-se apostado na combinação de resultados anormais.⁷⁰

Num estudo, face a níveis baixos de PAPP-A, o RR para FCP foi de 2,8 (IC 95% 2,0-4,0). A conjugação com a elevação da AFP, às 15-21 semanas, resultou num RR de 8,5 (IC 95% 3,6-20,0).⁷⁹ Foi também demonstrado que a força da associação aumenta com o número de marcadores alterados.^{73,74} Yaron et al. reportou um RR de 6.08 (IC 95% 2.12-16.07) e 3.53 (IC 95% 1.86-6.56) para a combinação AFP com uE3, e β -hCG com uE3 respectivamente. Quando incluídos os três marcadores, o RR foi de 15.98 (IC 95% 2.30-83.7).⁷³

1.2.3) Outros marcadores séricos

Uma revisão sistemática com meta-análise analisou recentemente um total de 37 marcadores, desde factores angiogénicos a proteínas placentárias, marcadores de função endotelial e stress oxidativo (Anexo III). Nenhum destes marcadores reuniu condições para a sua aplicação na previsão da RCIU. A heterogeneidade dos valores de referência e IG, além da ausência de destrinça entre FCP e RCIU podem ter contribuído para os modestos desempenhos.¹²

Dois pequenos estudos de caso controlo que investigaram a potencialidade do factor de crescimento placentário (PIGF) e a angiopoietina-2 apresentaram resultados promissores.^{80,81} Níveis de PIGF<P5 obtiveram sensibilidade de 100% e especificidade de 95% na previsão da RCIU.⁸⁰ Concentrações reduzidas de angiopetina-2 no primeiro trimestre apresentaram uma sensibilidade de 92% e especificidade de 78%.⁸¹ A salientar que ambos os estudos basearam a definição de RCIU em achados imagiológicos.

As células endoteliais circulantes (CEC), descritas apenas em 1997, exercem funções na vasculogénese e homeostasia endotelial.⁸² Pensa-se que níveis crescentes destas células durante a gravidez contribuem para uma placentação bem sucedida, através do seu contributo para o

desenvolvimento e manutenção da rede vascular.⁸² Na RCIU verifica-se, desde o primeiro trimestre, uma redução numérica e migratória destas células.⁸³ É possível que as CEC representem um novo marcador de rastreio e monitorização.⁸²

1.2.4) Doppler da artéria uterina

A impedância na circulação utero-placentária (CUP) diminui ao longo da gestação, reflectindo a conversão das artérias espiraladas em vasos de baixa resistência.⁸⁴ Presume-se que anomalias neste fenómeno resultem em manutenção de elevadas resistências e consequente insuficiência placentária.⁸⁵

Após observação que estas alterações hemodinâmicas têm repercussão a montante das espiraladas,⁸⁶ tem-se examinado o potencial do Doppler da artéria uterina (DAU) como um método não invasivo de correlacionar os valores de impedância com o desenvolvimento de RCIU.⁸

Está demonstrada uma correlação negativa entre a resistência e o peso à nascença.^{84,87-89} São geralmente considerados marcadores de alto risco: elevações do índice de pulsatilidade (IP), elevações do índice de resistência (IR), e presença de incisura protodiastólica.⁹⁰ Foram propostos valores de referência entre as 11 e 41 semanas para estes parâmetros.^{87,88,91} As mulheres em maior risco são as que apresentam indicadores de elevada resistência para a IG durante os dois trimestres.⁸⁸

Estudos no 2º trimestre

Ao longo da década de 90 realizaram-se vários estudos com resultados discrepantes. Na sua interpretação há a considerar várias limitações como, heterogeneidade metodológica, critérios diagnósticos díspares e pequena amostragem (Anexo IV).

Em estudos recentes o aumento da impedância às 23 semanas identificou cerca de 20% das gestações que viriam a desenvolver RCIU.^{104,105} A capacidade preditiva melhorou com a severidade do quadro, atingindo sensibilidades superiores a 50% nos casos que resultaram em parto pré-termo (PPT). Num grande estudo multicêntrico, um $IP > P95$ previu 16% dos casos, sendo que a sensibilidade aumentou para 53%, 64% e 74% quando o parto ocorreu antes das 36, 34 e 32 semanas respectivamente.¹⁰⁵

Estudos no 1º trimestre

Já em 1997 verificaram-se alterações no DAU às 12 semanas comparáveis às detectadas entre as 22-24.¹⁰⁷ Desde então, o potencial deste método na previsão precoce tem sido reforçado.¹⁰⁸ Recentemente confirmou-se que a técnica é repetível e reprodutível entre as 11-14 semanas.^{109,110}

Vários autores têm publicado dados nestas IGs, optando preferencialmente pelo IP (Anexo V). Para valores de IP>P95, Martin et al. reportou uma sensibilidade desapontante de apenas 11,7%.¹¹² Mais recentemente, apesar do IP>P95 ter-se associado a um risco cinco vezes superior de desenvolver a doença, menos de um quarto dos casos foram previstos. Os autores especularam que para tal possa ter contribuído uma proporção não determinada de FCP saudáveis na amostra.¹¹⁰

Gomez et al. verificou uma diminuição no IP entre as 11-14 semanas, que não foi detectada por Martin et al. Há a ter em conta na comparação de estudos que a via e local de aquisição das ondas pode influenciar os resultados.¹¹⁶ A via transvaginal apresenta melhor definição nesta IG, contudo os valores de referência são mais elevados face à via transabdominal.^{53,91,110,112,117}

O IR tem gerado interesse crescente, após ter-se apurado uma forte correlação negativa entre o seu valor médio e o peso à nascença.⁸⁷ Dados recentes elegem-no como o mais repetível e reprodutível.¹⁰⁹ Um IR>P75 entre as 11-14 semanas mostrou-se capaz de prever dois terços dos casos de RCIU, todavia a prevalência da patologia neste estudo foi apenas 1,2%.¹¹⁴

A inclusão na amostra de FCP saudáveis pode subestimar os resultados.¹¹⁰ Também a inclusão de restrições acompanhadas de PE pode exercer uma influência independente nos parâmetros do doppler.¹¹⁵ Melchiorre et al. demonstrou que diferenciando os fetos patologicamente restritos dos FCP, valores médios de IR>P90 apresentam uma sensibilidade de 24,5% e 14% respectivamente.¹¹⁵

A prevalência da incisura protodiastólica diminui com a IG, de 75% no primeiro trimestre para 24,4% no segundo, reflectindo a diminuição fisiológica de tónus vascular.¹¹⁴ Numa população de alto risco clínico, com incisura bilateral no primeiro trimestre, a sensibilidade ultrapassou os 91%, porém apenas uma em cada 4 mulheres veio a desenvolver a doença.¹¹⁴ Vários autores concluíram que é improvável que este represente um bom preditor isolado devido à sua prevalência elevada.^{107,110,112,113}

O DAU constitui um método indirecto de avaliação da CUP,⁹¹ o que pode contribuir para as modestas sensibilidades descritas na literatura. A avaliação directa por Doppler das artérias espiraladas permite detectar alterações hemodinâmicas mais precocemente.¹¹⁸ Contudo o recurso a esta abordagem é limitado pela sua baixa reprodutibilidade.¹¹⁹

Apesar das sensibilidades serem inferiores no primeiro trimestre comparativamente ao segundo,¹²⁰ há a considerar a possibilidade de implementar medidas profiláticas.¹¹² Tal como no segundo trimestre, verifica-se que a previsão melhora com a severidade.^{110,112,115}

Apesar das suas limitações, o DAU é considerado uma ferramenta com potencial no rastreio da RCIU.⁹¹ Graças ao seu elevado VPN, grávidas com baixa impedância desde as 11-14 semanas constituem um grupo com baixo risco de desenvolver complicações relacionadas com insuficiência placentária.⁸⁵

1.2.5) Ecografia tridimensional da placenta

A ecografia bidimensional tornou-se um método convencional na avaliação da morfologia, localização e tamanho da placenta.¹²¹ Todavia, devido ao formato irregular deste órgão, a mensuração do volume placentário (VP) mostra-se imprecisa.¹²²

A ecografia tridimensional (3D) veio aperfeiçoar o cálculo volumétrico. A sua recente combinação com o power Doppler tridimensional (PD3D) tem-se mostrado promissora na avaliação qualitativa e quantitativa precoce da rede vascular placentária (Anexo VI).¹²⁴

Avaliação tridimensional do volume placentário

Existem três programas informáticos capazes de processar as aquisições ecográficas 3D: multiplanar, VOCAL (do inglês virtual organ computer-aided analysis), e XI VOCAL (do inglês extended imaging VOCAL).¹²¹ Os três métodos mostraram-se válidos e confiáveis, porém o VOCAL revelou-se superior ao XI VOCAL.¹²⁵ Os métodos multiplanar e VOCAL foram considerados concordantes, embora o primeiro seja mais rápido a executar.¹²⁶

Apesar de não reunir unanimidade,¹²⁵ esta metodologia inovadora tem-se mostrado reprodutível no primeiro^{123,127-129} e segundo trimestre.¹³⁰ Deurloo et al. concluiu que a reprodutibilidade da aquisição do VP, por ecografia 3D, entre as 11-18 semanas é aceitável.¹²⁷ Bujold et al. e Huster et al. concluíram por via de uma elevada concordância intra e interobservador que esta avaliação é exequível e fidedigna no primeiro trimestre.^{123,128}

Verificou-se que as placentas com elevada resistência vascular no segundo trimestre têm menores dimensões no primeiro. Por conseguinte, a avaliação do VP pode representar um método precoce de detecção da insuficiência placentária.¹³¹

Apesar de o VP ter sido identificado como previsor independente do desenvolvimento de RCIU,¹³² os resultados publicados são inconsistentes. Em três estudos recentes, conduzidos entre as 11-14 semanas, não foi encontrada diferença significativa no volume entre as placentas com RCIU

e as normais.¹³³⁻¹³⁵ O quociente placentário (normalização do VP para a IG dividindo-o pelo CRL)¹³⁶ mostrou-se insuficiente como rastreio às 12 semanas. A sua sensibilidade, apesar de ligeiramente superior ao DAU no segundo trimestre, foi de apenas 25%.¹³⁷ No segundo e terceiro trimestre, as placentas de fetos com RCIU são em média 92.66 cm³ mais pequenas face aos seus homólogos saudáveis.¹³⁸ Apesar desta constatação, o VP não se mostrou satisfatório como técnica de rastreio nestas IG.¹³⁰

Ecografia tridimensional e avaliação com power Doppler

A associação do PD3D ao VOCAL permite investigar a perfusão placentária através do cálculo de vários índices.¹²⁸ O índice de vascularização (IV) corresponde à proporção de volume que apresenta sinal de fluxo. O índice de fluxo (IF) traduz a intensidade média do sinal. O índice de vascularização-fluxo (IVF) representa a combinação da informação referente ao número de vasos e intensidade do fluxo, através da multiplicação do IV pelo IF.¹²⁴

Vários investigadores propuseram valores de referência para estes índices, que são expressos numa escala de 0-100.¹³⁹⁻¹⁴³ Apesar do aumento progressivo do VP os índices apresentaram uma distribuição constante.¹⁴²⁻¹⁴⁴ Isto sugere que vascularização e volume aumentam proporcionalmente.¹⁴³

A avaliação integral da placenta é reprodutível no primeiro trimestre^{123,128} mas torna-se menos confiável após as 18 semanas.¹⁴⁴ Em resposta a esta limitação, Mercé et al. criou a “sonobiopsia vascular”, na qual os índices são calculados a partir de uma amostra esférica.^{141,145}

Lai et al. e Martins et al. questionam a fiabilidade da sonobiopsia na avaliação da perfusão placentária.^{146,147} A placenta é um órgão com variabilidade regional, pelo que há que ponderar a reprodutibilidade desta metodologia.¹⁴⁸ Vários estudos encontraram uma boa correlação intra e interobservador,^{36,139,145,149} porém esta metodologia sofreu variações quanto ao tamanho, local e número das amostras, o que dificulta a comparação entre estudos.^{139,150}

Verificou-se que o PD3D correlaciona-se com os parâmetros biométricos fetais^{140,141} gerando interesse quanto à sua aplicabilidade na previsão da RCIU. Em 2009 Rizzo et al. notou que níveis baixos de PAPP-A no primeiro trimestre encontravam-se associados a reduções nos índices, e que estas alterações precediam o desenvolvimento de RCIU.¹³³ Em estudos recentes, também no primeiro trimestre, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas nos índices dos casos que desenvolveram RCIU.^{36,134,135} Reduções dos índices no segundo e terceiro trimestre têm sido sistematicamente associadas ao desenvolvimento de RCIU, mas não existe consenso acerca de qual o índice mais confiável.^{138,139,142,151}

Apesar de esta modalidade proporcionar precocemente uma avaliação não invasiva da superfície, volume e vasculatura placentária, a standardização de procedimentos é prioritária para a sua introdução na prática clínica. Múltiplos factores influenciam os resultados incluindo as configurações dos equipamentos,¹⁵² técnica da aquisição de imagem,¹⁵² processamento dos dados,¹²⁷ hematócrito,¹⁴⁰ e atenuação do sinal por factores como obesidade,¹³³ e localização da placenta.¹⁴⁷ A ausência de uniformidade metodológica constitui uma possível explicação para a incongruência de resultados na literatura.¹²⁴ É importante que futuras publicações especifiquem pormenorizadamente a metodologia utilizada.¹⁵³

1.3) Combinação de modalidades preditivas

A incidência da RCIU é relativamente baixa,⁴ pelo que um bom teste preditivo necessita de níveis elevados de sensibilidade e especificidade.¹⁹ Nenhuma das metodologias disponíveis actualmente preenche estes requisitos. Dada a provável etiologia multifactorial da RCIU é improvável que um só teste alcance uma exactidão satisfatória.

Bewley et al. foi pioneiro ao demonstrar, em 1992, o potencial da combinação de testes bioquímicos e biofísicos na previsão precoce de complicações na gravidez.¹⁵⁴ Têm-se somado evidências que, à semelhança do já é realizado no rastreio das aneuploidias, é possível definir o risco individualizado de desenvolver RCIU, entre as 11-13 semanas, por intermédio da combinação dos factores de risco clínicos com dados dos exames biofísicos e bioquímicos.¹⁷

A criação de um algoritmo que englobe múltiplos testes permitirá aumentar a sensibilidade, e diminuir a proporção de falsos positivos (FP), comparativamente à utilização isolada dos mesmos.¹⁵⁵ A independência entre os testes preditivos utilizados foi confirmada há vários anos, o que constitui um pré requisito para a sua combinação.^{74,79,156}

Estudos recentes têm procurado identificar uma combinação que resulte numa boa sensibilidade, para uma percentagem aceitável de FP. Utilizando um protocolo que combinou os valores de PAPP-A no primeiro trimestre com o IP da artéria uterina no segundo, Spencer et al. reportou uma taxa de detecção de apenas 16%, (para 5% de FP).⁵² Em outro estudo, a combinação da história materna com os valores de PAPP-A e IP entre as 11-14 semanas atingiu melhores resultados do que cada um dos métodos isolados, porém permaneceu insuficiente para o rastreio da população geral.⁵³ Mais recentemente, Karangianis et al. propôs um algoritmo de primeiro trimestre recorrendo à combinação de características maternas, pressão arterial média, DAU e vários marcadores séricos maternos. Para uma especificidade de 10% este modelo apresentou sensibilidades de 46% para FCP a termo e 73% nos casos com parto antes das 37 semanas.⁶⁵

Será de esperar um aumento da sensibilidade com o número de parâmetros incluídos no algoritmo.^{59,157} Todavia, ao adicionar cada parâmetro deve confirmar-se se este se acompanha de incremento na capacidade preditiva. Em dois estudos, a inclusão do DAU não aumentou a capacidade preditiva conseguida com a junção de marcadores séricos e factores de risco clínico.^{158,159}

A magnitude deste incremento também deve ser considerada, pois a contribuição de cada factor não é equitativa. Verificou-se que a presença de valores elevados de pressão arterial pouco se reflectem na taxa de detecção.¹⁵⁷ Também o VP no primeiro trimestre não adicionou grande melhoria à previsão conseguida com as características maternas e PAPP-A.¹¹⁷

Estudos futuros deverão focar-se na busca da combinação ideal. Se por um lado se multiplicam os esforços para incluir metodologias promissoras, como a avaliação placentária tridimensional,¹²³ há que equacionar os encargos financeiros que tal algoritmo pode representar para o sistema de saúde. Uma opção é dar primazia às informações obtidas no rastreio das aneuploidias, entre as 11-13 semanas. Demonstrou-se que é possível identificar uma proporção das mulheres que virá a desenvolver RCIU recorrendo exclusivamente a estes parâmetros.¹⁶⁰⁻¹⁶²

Antes que qualquer algoritmo de previsão seja incluído num programa nacional deve ser assegurado o preenchimento dos critérios de doença candidata a rastreio (Anexo VII). Cada critério pode ser visto como o elo de uma corrente que, como tal, é tão forte quanto o seu elo mais fraco. À luz do conhecimento actual alguns destes critérios permanecem por satisfazer, o que coloca em causa a elegibilidade da RCIU a programa de rastreio.²³

2. PREVENÇÃO DA RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO

2.1) Medidas comportamentais

Idealmente, todas as mulheres deveriam planear a sua gravidez, proporcionando uma oportunidade para a adopção de estilos de vida saudáveis, redução de factores de risco e optimização do controlo de patologias crónicas.¹ Na ausência de pré concepção, o acompanhamento pré natal deve incluir precocemente uma avaliação dos factores de risco, e instituição das intervenções adequadas.¹ As mulheres estão particularmente receptivas a recomendações sobre dieta e estilos de vida saudáveis antes e durante a gravidez.¹⁶⁴

Segundo um estudo conduzido em dez países europeus, o tabagismo materno é o principal factor a optimizar.¹⁶⁵ O tabagismo durante a gravidez é um factor de risco major, que quase triplica

o risco de desenvolver RCIU, além de diminuir o peso à nascença, comprimento e perímetro cefálico. Está demonstrado que a cessação tabágica precoce melhora estes parâmetros, o que salienta a importância da prevenção primária.²⁹

A malnutrição materna é também um determinante importante. Os micronutrientes são necessários em pequenas quantidades, mas essenciais para o normal crescimento e desenvolvimento fetal. A suplementação com vitaminas e minerais como ferro, vitaminas A, C, E, complexo B, zinco, magnésio e cálcio, tem-se destacado como uma possível intervenção na prevenção da RCIU. Porém a bibliografia está repleta de resultados contraditórios. As deficiências de micronutrientes surgem muitas vezes combinadas, particularmente nos países em desenvolvimento, pelo que não é de esperar a obtenção de uma resposta clínica com a suplementação de um componente isolado.^{1,166}

Há evidência crescente que a insuficiência placentária se associa a uma redução na capacidade de transporte de aminoácidos. Além da síntese proteica estes compostos são reguladores de várias vias metabólicas no desenvolvimento fetoplacentar.¹⁶⁷ A relação positiva entre a concentração sérica materna e o transporte para o feto instiga ao desenvolvimento de novas estratégias de prevenção, assentes no aumento da disponibilidade de aminoácidos, como a arginina e glutamina, na dieta materna. Todavia, há que considerar que face a um comprometimento do transporte placentário, grandes aumentos no aporte materno podem traduzir-se em pequenas alterações fetais.¹⁶⁷

A terapia nutricional está ainda numa fase incipiente. Apesar de promissora são necessários mais estudos para permitir o estabelecimento de recomendações. Até lá devem ter-se precauções para evitar situações de sobredosagem, e reservar a suplementação para situações específicas, como é exemplo a carência de vitamina B12 nas vegetarianas.¹⁶⁶

2.2) Ácido acetilsalicílico

Estudos bioquímicos indicam que um desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras contribui para a manutenção de elevadas resistências vasculares na CUP.¹⁶⁸ O ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses (<300 mg/dia) pode corrigir este desequilíbrio ao inibir selectivamente a produção de tromboxano A2 (vasoconstritor e agregante plaquetário), sem exercer efeito sobre a prostaciclina I₂ (vasodilatador e antiagregante plaquetário).¹⁶⁹

Apesar da plausibilidade fisiopatológica, as revisões têm mostrado tanto consenso quanto controvérsia. As disparidades encontradas ao longo das últimas três décadas, nos mais de 55 estudos randomizados publicados, têm sido atribuídas à heterogeneidade da amostra quanto ao risco, IG e dosagem do fármaco.¹⁷⁰

Idade gestacional

Os primeiros estudos publicados sugeriram uma redução drástica de risco.¹⁷¹ Face à suspeita de viés de publicação^{172,173} seguiram-se grandes estudos randomizados, os quais mostraram um benefício modesto,¹⁷⁴ ou inexistente.¹⁷⁵⁻¹⁸¹

Há a considerar que dada a baixa incidência da RCIU são necessárias grandes amostras para detectar um pequeno efeito. Numa revisão sistemática, que incluiu 23638 grávidas, Duley et al. verificou uma redução de 10% no risco.¹⁸²

Duas meta-análises recentes mostraram 50-55% de redução na incidência de RCIU no subgrupo que iniciou a toma ≤ 16 semanas, face a apenas 2% quando tal ocorreu >16 semanas.^{183,184} Estes dados sugerem que a efectividade está fortemente relacionada com a IG da prescrição, e que esta deve ocorrer antes da conclusão da invasão trofoblástica.¹⁸³ Para os resultados desapontantes obtidos nos três maiores estudos disponíveis na literatura pode ter contribuído o facto de a maioria das participantes ter iniciado a toma após as 20 semanas.^{176,177,180} Apesar de promissores, os resultados destas meta-análises devem ser encarados com reserva. A análise de subgrupos permite reduzir a heterogenidade,¹⁶⁸ mas com a diminuição da amostra aumenta o risco de viés de publicação e sobre-estimativa de resultados.¹⁷³

Seleccção de grupo

A maioria dos estudos seleccionou as mulheres com base na presença de factores de risco clínicos,¹⁸³ o que representa um método pouco sensível. Vários autores reservaram a administração do fármaco para grávidas que apresentaram elevadas resistências no DAU. Numa meta-análise de 2009 concluiu-se que o início da toma de AAS ≤ 16 semanas em mulheres com evidências de placentação anormal no DAU é um método eficaz na redução da incidência da RCIU (RR, 0.51; IC 95% 0.28-0.92).¹⁸⁵ Estes dados estão em consonância com a perspectiva actual de que os resultados da profilaxia estão em parte dependentes de uma previsão acurada.

Dosagem

O efeito do AAS parece ser dose dependente, acompanhando-se de uma optimização de resultados para doses crescentes.¹⁸⁴ Na maioria dos estudos administraram-se 50-150 mg/dia.¹⁸³ Uma revisão recente aconselha ao início da toma de 80-150 mg/dia, desde as 8-16 semanas.¹⁸⁶

A segurança desta terapêutica é um parâmetro a certificar antes da sua instituição. Existem relatos na literatura de complicações hemostáticas maternas e fetais após administração de AAS em

baixas doses,^{177,179} mas os grandes estudos não encontraram risco acrescido.^{170,180,187-191} Apesar da exposição no primeiro trimestre não ter sido associada a aumento de anomalias congénitas.^{180,192}

Apesar dos modestos benefícios, a ausência de outras intervenções, somada à simplicidade de administração, e o seu baixo custo tornam o AAS um fármaco atractivo na prevenção da RCIU.

2.3) Anticoagulantes

Grávidas com trombofilia conhecida

Várias complicações obstétricas, como PE, placenta abrupta, perda fetal recorrente e RCIU foram associadas à presença de lesões trombóticas na circulação placentária.¹⁹³ Esta constatação levou vários autores a equacionar o papel das trombofilias maternas, adquiridas ou hereditárias, na génese da RCIU.¹⁹⁴ Em 1998, um estudo verificou que 65% das grávidas que desenvolveram pelo menos uma das complicações supracitadas apresentava alguma forma de trombofilia, comparativamente a 18% nas gestações normais.¹⁹³ Num estudo de caso controlo mais recente, a prevalência de trombofilia hereditária nos casos de RCIU foi de 68% face a 32% no grupo saudável.¹⁹⁴

A trombopprofilaxia durante a gestação constitui uma abordagem racional desta problemática. As indicações para a prescrição de heparina na gravidez foram objecto de extenso estudo na última década. Além da prevenção de eventos tromboembólicos, como tromboembolismo pulmonar, demonstrou-se um papel importante deste fármaco na prevenção das complicações obstétricas previamente associadas às trombofilias.¹⁹⁵

Desconhece-se qual ou quais as mutações que apresentam maior nexo de causalidade com a RCIU. Verifica-se uma elevada heterogeneidade na prevalência de cada mutação,^{193,196,197} sendo que possíveis explicações para este achado incluem variações genéticas entre as populações estudadas, e diferentes sensibilidades e especificidades dos métodos laboratoriais.¹⁹⁸

Apesar dos benefícios relatados com a trombopprofilaxia, há a salientar a inexistência de estudos randomizados que comparem a heparina com o placebo.¹⁹⁹ Isto é compreensível, visto que sujeitar as grávidas a injecções dispensáveis não é eticamente aceitável.²⁰⁰ Este procedimento não é considerado custo efectivo, e há que considerar que muitas das grávidas com resultados positivos não desenvolvem a complicação.²⁰¹

À luz da literatura actual, o rastreio e profilaxia em mulheres com trombofilia e RCIU em gravidez prévia, mas sem história de eventos tromboembólicos permanece um tópico controverso.²⁰²

Grávidas sem trombofilia conhecida

Um estudo recente demonstrou que a heparina de baixo peso molecular (HBPM) é tão eficaz na redução da recorrência de RCIU em grávidas sem trombofilia como nas portadoras de mutações.²⁰³ Estes dados estão de acordo com resultados preliminares publicados previamente.²⁰⁴ Pensa-se que além dos seus efeitos directos sobre a cascata da coagulação, a heparina pode exercer efeitos protectores na ausência de trombofilia por via das suas propriedades anti-inflamatórias, redução da activação do complemento e facilitação da invasão trofoblástica.²⁰⁵

É necessário consolidar a evidência científica antes que a heparina possa ser recomendada na profilaxia da recorrência de RCIU sem trombofilia materna associada.^{197,206}

Problemáticas relacionadas

A heparina é considerada um fármaco seguro. Não atravessa a barreira placentária e não parece exercer efeitos adversos sobre o feto, embora escasseiem estudos que avaliem as implicações a longo prazo.²⁰⁶ A complicação materna mais frequente é equimose no local da picada.²⁰⁶ Outras complicações potenciais, embora raras, da administração prolongada deste fármaco são trombocitopenia induzida pela heparina, hemorragias placentárias, osteopenia e subsequentes fracturas osteoporóticas.^{196,197}

O menor risco de efeitos adversos é uma das vantagens da HBPM face à heparina não fraccionada, ao qual se juntam maior duração de acção, maior previsibilidade de resposta e administração diária única.¹⁹⁵

A heterogeneidade entre estudos limita as conclusões acerca da utilização da heparina na profilaxia da RCIU. As principais fontes de viés são as diferenças a nível metodológico, como tamanho da amostra, selecção de controlos, critérios de inclusão, composição genética da população em estudo, definição de RCIU, número, e tipo de trombofilias investigadas.¹⁹⁵ A maioria dos estudos tem amostras altamente seleccionadas, pelo que poderá ser impossível extrapolar as conclusões para a população geral.¹⁸⁶ São necessários mais estudos randomizados que tenham em consideração estas problemáticas.

2.4) Derivados do óxido nítrico

A lesão de hipoxia-reoxigenação que acompanha o processo de invasão trofoblástica transforma a gravidez num estado de stress oxidativo.²⁰⁷ A presença de níveis supra fisiológicos de stress oxidativo às 12 semanas foi associada ao desenvolvimento de RCIU.²⁰⁷ Este desequilíbrio

pode desempenhar um papel na patofisiologia da doença, porém a sua patogenia exacta permanece desconhecida.²⁰⁸

O óxido nítrico é um potente vasodilatador que auxilia na manutenção de baixas resistências na CUP. Pensa-se que a diminuição desta molécula, induzida pelas espécies reactivas de oxigénio, possa contribuir para o desenvolvimento das elevadas resistências vasculares na CUP.²⁰⁸ Vários doadores do óxido nítrico²⁰⁹ e o precursor L-arginina²¹⁰ foram equacionados sem sucesso na prevenção da RCIU.^{211,212}

Num estudo pioneiro, Wareing et al. verificou que, comparativamente ao observado em gravidezes normais, as artérias miométriais de pequeno calibre das gestações com restrição apresentam um aumento da vasoconstrição, e redução do relaxamento dependente do endotélio.²¹³ A incubação das artérias com citrato de sildenafil, e consequente aumento do óxido nítrico melhorou significativamente a vasodilatação arterial. Os autores sugeriram que este fármaco tem o potencial de melhorar a redução do fluxo na CUP que se verifica na RCIU.²¹³ Estes dados então em conformidade com os de outros estudos, *ex vivo* e em modelos animais, nos quais inibição da fosfodiesterase 5 mediada pelo citrato de sildenafil resultou em vasodilatação arterial e aumento de peso fetal.²¹⁴

Apesar de não existir evidência de teratogenicidade,²¹⁴ um estudo recente alerta que o citrato de sildenafil apresenta uma acção inespecífica sobre a CUP, devido à extensa distribuição da fosfodiesterase 5 no organismo. Assim sendo, há que considerar um risco hipotético de vasodilatação sistémica materna e fenómeno de roubo na CUP.

A informação sobre o potencial deste fármaco na prevenção e tratamento da RCIU permanece limitada. Está prevista para 2020 a publicação de uma revisão sistemática com meta-análise, que incluirá, pelo menos, os resultados de quatro estudos randomizados actualmente em curso.²¹⁵

2.5) Estatinas

O contributo dos inibidores da hidroxil-3-methyl-glutaril-CoA redutase 3, comumente designados por estatinas, na prevenção da doença cardiovascular não se deve exclusivamente às suas propriedades liporedutoras. Estudos recentes demonstraram que esta classe de fármacos é dotada de vários efeitos pleotrópicos, como diminuição da inflamação e stress oxidativo, aumento da angiogénese e inibição da cascata de coagulação.²¹⁶

Um estudo recente demonstrou que as estatinas aumentam o número e capacidade migratória das CEC.²¹⁷ Esta descoberta providencia uma base teórica para a prescrição destes fármacos na

prevenção da RCIU. Esta hipótese vem adensar o debate actual acerca das indicações terapêuticas das estatinas na gravidez.⁸²

As estatinas são consideradas categoria X pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos, ou seja, são contra-indicadas durante a gravidez. Esta classificação baseia-se em considerações biológica, tendo em conta a importância do colesterol ao nível do funcionamento celular, e em relatos de casos retrospectivos.²¹⁶ Face aos seus potenciais na prevenção, e ao aumento do número de mulheres em idade fértil com indicação para a toma de estatinas, tem-se assistido a um interesse crescente em clarificar o fundamento científico da sua contra-indicação.

Vários estudos de coorte não demonstraram um aumento no risco de malformações congénitas no grupo exposto.²¹⁸⁻²²⁰ Num desses estudos, a taxa de malformações no grupo exposto a sinvastatina ou lovastatina foi de 3,8%, semelhante aos 3,15% da população geral.²²⁰ Um estudo conduzido no Quebec não detectou nenhum padrão de anomalias congénitas na prole de mulheres expostas durante o primeiro trimestre.²¹⁸ Num estudo multicêntrico a diferença entre grupo exposto e grupo controlo na incidência de malformações congénitas não foi estatisticamente significativa (4,1% versus 2,7%, o que corresponde a um RR, 1,5; IC 95% 0,5-4,5). Uma meta-análise recente concluiu que a exposição às estatinas não se associa a aumento no risco de anomalias congénitas (RR, 1,15; IC 95% 0,75-1,76).²²¹ Apesar dos resultados animadores, o poder estatístico destes estudos permanece insuficiente para desafiar as recomendações actuais, que advogam a paragem da terapêutica durante a gravidez.²¹⁹

Além do potencial teratogénico, há também que considerar um possível impacto sobre o desenvolvimento cerebral.²²² Num estudo de Kane et al. a exposição à pravastatina não alterou a fisiologia de fetos de ovelha, mas induziu uma depressão significativa da resposta cardiovascular e metabólica à hipoxia.²²³

As estatinas são um agente promissor na prevenção, contudo devem ser por enquanto consideradas experimentais. Até que mais dados estejam disponíveis, no que respeita ao seu perfil de segurança e eficácia, a utilização das estatinas durante a gravidez deve ser vista com precaução,²²³ e as grávidas expostas devem ser monitorizadas.²¹⁶

IV. CONCLUSÃO

A RCIU representa actualmente uma complicação obstétrica de relevo, com importantes implicações para a saúde materno-infantil, a curto e longo prazo.

A previsão de quais as grávidas em risco, e subsequente profilaxia para as mulheres sinalizadas apresenta-se como uma estratégia apelativa, que permitirá evitar as inúmeras consequências associadas ao desenvolvimento desta patologia. Contudo o caminho a percorrer para satisfazer tal objectivo tem-se mostrado longo e difícil.

A evolução no domínio da previsão tem sido notável. Os vários métodos preditivos descritos apresentam baixa sensibilidade, mas a sua combinação tem tornado possível identificar, logo no primeiro trimestre, uma elevada proporção das mulheres com risco elevado.

Vários fármacos têm sido equacionados na prevenção, mas os benefícios teóricos não se têm traduzido em eficácia. O insucesso pode ser secundário ao facto da RCIU ser uma doença heterogénea e multifactorial. É previsível que, tal como na previsão, seja necessário encontrar uma combinação que actue sobre os vários componentes fisiopatológicos da doença.

Embora a perspectiva da previsão e prevenção pareça promissora, várias questões metodológicas têm ainda que ser consideradas antes da sua aplicação generalizada. Constituem exemplos a necessidade de standardização de definições, compreensão alargada dos mecanismos fisiopatológicos, dosagem dos fármacos e seus efeitos laterais.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grivell R, Dodd J. The prevention and treatment of intrauterine growth restriction. *Best practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2009;23:795-807.
2. Marcondes L, Nardoza M, Júnior EA, Barbosa MM, Caetano AC, Lee DJ, et al. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1-13.
3. Saleem T, Sajjad N, Fatima S, Habib N, Ali SR, Qadir M. Intrauterine growth retardation-small events, big consequences. *Italian Journal of Pediatrics* 2011;37:41.
4. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194:921-31.
5. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980;1:3-19.
6. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bact* 1967; 93: 569-579.
7. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biology of Reproduction* 2003;69:1-7.
8. Ananth CV, Peltier M, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos M. Recurrence of Ischemic Placental Disease. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2007; 110:128-133.
9. Damodaram M, Story L, Kulinskaya E, Rutherford M, Kumar S. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011;51:204-209.
10. Lohaugen GC, Ostgard HF, Andreassen S, Jacobsen GW, Vik T, Brubakk AM, et al. Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults. *J Pediatr* 2013;163:447-53.
11. Kaijser M, Bonamy AE, Akre O, Chattingius S, Granath F, Norman M, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation* 2008;117:405-410.
12. Conde-Agudelo A, Papageorgiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013;120:681-694.
13. Cuckle H, Dadds P, Ghidini A. Current controversies in prenatal diagnosis 4: pregnancy complications due to placental vascular disease (pre-eclampsia, FGR): are we ready for prevention?. *Prenatal Diagnosis* 2013;22:17-20.
14. Faraci M, Renda E, Monte S, Prima FA, Valenti O, Domenico R, et al. Fetal growth restriction: current perspectives. *J Prenat Med* 2011; 5: 31-33.
15. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* 2002;87:1762-1767.
16. Cowans NJ, Spencer K. First trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenatal Diagnosis* 2007;27:264-271.
17. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenatal Diagnosis* 2001;31:3-6.
18. Vintzileos A, Ananth CV. First trimester prediction of ischemic placental disease. *Seminars in Perinatology* 2014;38:159-166.
19. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenatal Diagnosis* 2010;30:293-308.
20. Lees C, Parra M, Lobos HM, Morgans A, Fletcher O, Nicolaides KH. Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery doppler at 23 weeks. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2001;98:369-373.
21. McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, Bailie C, Harper A, Dornan J. A randomized trial using ultrasound to identify the high-risk fetus in a low-risk population. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2003;101:626-632.
22. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome?. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:258-264.

23. Breeze A, Lees CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Seminars in fetal and Neonatal Medicine* 2007;12:383-397.
24. Beard JR, Lincoln D, Donoghue D, Taylor D, Summerhayes R, Dunn TM, et al. Socioeconomic and maternal determinants of small-for-gestational age births: patterns of increasing disparity. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2009;88:575-583.
25. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:28.e1-8.
26. Radulescu L, Munteanu O, Cirstoiu M. The implications and consequences of maternal obesity on fetal intrauterine growth restriction. *Journal of Medicine and Life* 2013;6:292-298.
27. Abrams B, Selvin S. Maternal weight gain pattern and birth weight. *Obstet Gynecol* 1995;86:163-9.
28. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free- β hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenatal Diagnosis* 2003;23:990-996.
29. Vardavas CI, Chatzi L, Patelarou E, Plana E, Sarri K, Kafatos A, Koutis AD, et al. Smoking and smoking cessation during early pregnancy and its effect on adverse pregnancy outcomes and fetal growth. *Eur J Pediatr* 2010;169:741-8.
30. Murphy D, Mullally A, Cleary BJ, Fahey T, Barry J. Behavioural change in relation to alcohol exposure in early pregnancy and impact on perinatal outcomes-a prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013;13:8.
31. Rowan JÁ, Luen S, Hughes RC, Sadler LC, McCowan LM. Customised birthweight centiles are useful for identifying small-for-gestational-age babies in woman with type 2 diabetes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009;49:180-184.
32. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med* 2007;24:1229-1234.
33. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77.
34. Nadeau-Fredette AC, Hladunewich M, Hui D, Keunen J, Chan CT. End-stage renal disease and pregnancy. *Advances in chronic kidney disease* 2013;20:246-252.
35. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun Rev* 2002;1:354-9.
36. Rosner M, Reimers LL, McAndrew T, Gebb J. First trimester 3-D power Doppler of the uteroplacental circulation space and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:521.
37. Iqbal W, Ciriello J. Effect of maternal chronic intermittent hypoxia during gestation on offspring growth in the rat. *AJOG* 2013;209:564.e1-9.
38. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551-63.
39. Luther JS, Redmer DA, Reynolds LP, Wallace JM. Nutritional paradigms of ovine fetal growth restriction: implications for human pregnancy. *Hum Fertil* 2005;8:179-87.
40. Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:613-623.
41. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998;92:1044-1055.
42. Meyer KM, Koch JM, Ramadoss J, Kling PJ, Magness RR. Ovine surgical model of uterine space restriction: interactive effects of uterine anomalies and multifetal gestations on fetal and placental growth. *Biology of Reproduction* 2010;83:799-806.
43. Robalo R, Ribeiro F, pedroso C, Figueiredo A, Martins I, Martins AT. Fetal growth restriction- a 4 years case series. *Acta Obstet Ginecol Port* 2013;7:78-82.
44. Ananth CV, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2011;159:77-82.
45. Manole F, Canick J, Ball R, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353:2001-2011.
46. Dugoff L. First and second trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;115:1052-61.

47. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3149-53.
48. Bale LK, Conover CA. Disruption of insulin-like growth factor-II imprinting during embryonic development rescues the dwarf phenotype of mice null for pregnancy-associated plasma protein-A. *J Endocrinol* 2005;186:325-331.
49. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *British Journal of obstetrics and Gynaecology* 2000;107:1265-1270.
50. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter F, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). *AM J Obstet Gynecol* 2004;191:1446-51
51. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- β , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1452-8.
52. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005;25:949-953.
53. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pré-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:135-140.
54. Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertility and Sterility* 2008;89:174-178.
55. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:15-19.
56. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:10-14.
57. Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008;e43-e45
58. Montanari L, Alfei A, Albonico G, Moratti R, Arossa A, et al. The impact of first-trimester serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A on the diagnosis of fetal growth restriction and small for gestational age infant. *Fetal Diagn Ther* 2009;25:130-135.
59. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:412.e1-6.
60. Conserva V, Signaroldi M, Mastroianni C, Stampalija T, Ghisoni L, Ferrazzi E. Distinction between fetal growth restriction and small for gestational age newborn weight enhances the prognostic value of low PAPP-A in the first trimester. *Prenat Diagn* 2010;30:1007-1009.
61. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *Int J Endocrinol Metab* 2002;87:1762-1767.
62. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002;22:778-782.
63. Phill K, Larsen T, Krebs L, Christiansen M. First trimester maternal serum PAPP-A, β -hCG and ADAM12 in prediction of small-for-gestational-age fetuses. *Prenat Diagn* 2008;28:1131-1135.
64. Phill K, Sorensen TL, Norgaard-Pedersen B, Larsen SO, Nguyen TH, Krebs L, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *Prenat Diagn* 2008;28:247-253.

65. Karangianis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:148-154.
66. Kirkgaard I, Henriksen TB, Uldbjerg N. Early fetal growth, PAPP-A and free β -hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:341-347.
67. D'Antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, Akolekar R, Khalil A, Papageorgiou A, et al. Association between first trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenatal Diagnosis* 2013;33:839-847.
68. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn* 2008;28:28-35.
69. Marttala J, Peuhkurien S, Laitinen P, Gissler M, Neiminen P, Ryyanen M. Low maternal PAPP-A is associated with small-for-gestational age newborns and stillbirths. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2010;89:1226-1228.
70. Hui D, Okun N, Murphy K, Kingdom J, Uleryk E, Shah PS. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:142-153.
71. Morssink LP, Kornman LH, Beekhuis JR, Wolf BT, Mantingh A. Abnormal levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in the second trimester: relation to fetal weight and preterm delivery. *Prenatal Diagnosis* 1995;15:1041-1046.
72. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Decavalas G. Mid-trimester maternal serum hCG and alpha fetal protein levels: clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcomes. *Int J Endocrinol Metab* 2013;11:102-106.
73. Yaron Y, Cherry M, Kranner RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson M, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:968-74.
74. Dugoff L, Hobbins JC, Malone F, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106:260-267.
75. Spencer K. Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenat Diagn* 2000;20:652-656.
76. Rijn M, Schoun YT, Hagenaars AM, Visser GH, Christiaens CM. Adverse obstetric outcome in low and high risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening. *Obstetrics and Gynecology* 1999;94:929-934.
77. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasoni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;8:540-543.
78. Moris RJ, Cnossen JS, Langejans M, Robson SC, Kleijnen J, Riet G, et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008;8:33.
79. Smith G, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2006;107:161-166.
80. Benton SJ, Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee S, Magee LA, et al. Can placental growth factor in maternal circulation identify fetuses with placental intrauterine growth restriction?. *Am J Obstet Gynecol* 2012;163:e1-163.e7.
81. Wang Y, Tasevski V, Wallace EM, Gallery ED, Morris JM. Reduced maternal serum concentrations of angiopoietin-2 in the first trimester precede intrauterine growth restriction associated with placental insufficiency. *BJOG* 2007; 114:1427-1431.
82. Calcaterra F, Taddeo A, Colombo E, Cappelletti M, Martinelli A, Calabrese S, et al. Reduction of maternal circulating endothelial progenitor cells in human pregnancies with intrauterine growth restriction. *Placenta* 2014;1-6.
83. King T, Bergin D, Kent B, Manning F, Reeves E, Dicker P, et al. Endothelial progenitor cells in mothers of low-birthweight infants: a link between defective placental vascularization and increased cardiovascular risk?. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E33-E39.
84. Prefumo F, Guven M, Ganapathy R, Thilaganathan B. The longitudinal variation in uterine artery blood flow pattern in relation to birth weight. *Obstet Gynecol* 2004;103:764-8.
85. Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2004;18:383-396.

86. Ozkaya U, Ozkan S, Ozeren S, Çorakçı A. Doppler examination of uteroplacental circulation in early pregnancy: can it predict adverse outcome? *J Clin Ultrasound* 2007;35:382-386.
87. Hollis B, Perfumo F, Bhide A, Rao S, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery blood flow and birth weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:373-376.
88. Gomez O, Figueiras F, Martínez JM, Río MD, Palacio M, Eixarch E, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:802-808.
89. Sarmiento A, Casasbuenas A, Rodriguez N, Angarita AM, Sarmiento P, Sepulveda W. First-trimester uterine artery Doppler velocimetry in the prediction of birth weight in a low-risk population. *Prenat Diagn* 2013;33:21-24.
90. Gebb J, Dar P. Colour Doppler ultrasound of spiral artery blood flow in the prediction of pré-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2001;25:355-356.
91. Gomez O, Figueiras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:128-132.
92. Newnham JP, Patterson LL, James IR, Diepeveen DA, Reid SE. An evaluation of the efficacy of Doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:403-10.
93. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335:1548-51.
94. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:871-9.
95. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:989-94.
96. Valensise H, Bezeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, Garzetti GG, Romanini C. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:18-22.
97. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994;83:378-86.
98. Todros T, Ferrazzi E, Arduini D, Bastonero S, Bezeccheri V, Biolcati M, Bonazzi B, Gabrielli S, Pilu GL, Rizzo G, Severi FM, Valensise H. Performance of Doppler ultrasonography as a screening test in low risk pregnancies: results of a multicentric study. *J Ultrasound Med* 1995;14:343-8.
99. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-8.
100. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonico A, Guandalini F, Danti L. Doppler velocimetry of the uterine arteries in nulliparous women. *Early Hum Dev* 1997;48:177-85.
101. Irion O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:422-9.
102. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:339-45.
103. Coleman MA, McCowan LM, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:7-18.
104. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559-564.
105. Papageorgiou AT, Yu H, Brindra R, Pands G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-449.
106. Phupong V, Dejthevaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:158-161.

107. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pré-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:94-100.
108. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Human Reproduction* 2004;19:206-209.
109. Hollis B, Mavrides E, Campbell S, Tekay A, Thilaganathan B. Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:593-597.
110. Gomez O, Martínez JM, Figueiras F, Río M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:490-494.
111. Elzen HJ, Cohen-Overbeek TE, Grobbee DE, Quartero RW, Wladimiroff JW. Early uterine artery Doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 years and older. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:328-333.
112. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-586.
113. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, et al. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1208-12.
114. Vainio M, Kujansuu E, Koivisto A, Maenpää J. Bilateral notching of uterine arteries at 12-14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:1062-1067.
115. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:524-529.
116. Lefebvre J, Demers S, Bujold E, Nivolaides KH, Girard M, Brassard N, Audibert F. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:288-292.
117. Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, Veduta A, Nicolaides KH. Placental volume at 11-13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile. *Fetal Diagn Ther* 2011;30:23-28.
118. Makikallio K, Tekay A, Jouppila P. Uteroplacental hemodynamics during early human pregnancy: a longitudinal study. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:49-54.
119. Deurloo KL, Spreeuwenberg MD, Bolte AC, Vugt JM. Color Doppler ultrasound of spiral artery blood flow for prediction of hypertensive disorders and intra uterine growth restriction: a longitudinal study. *Prenat Diagn* 2007;27:1011-1016.
120. Cnossen JS, Morris RK, Riet G, Mol B, Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:701-11.
121. Natsis S, Antsaklis P, Antsaklis A, Kurjak A. Three-dimensional Evaluation of the Placenta: Review of the Literature. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;7:73-79.
122. Ricabona M, Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound: accuracy of distance and volume measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:429-34.
123. Bujold E, Effendi M, Girard M, Gouin K, Forest J, Couturier B, et al. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements in the evaluation of early placental insufficiency. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;32:1144-1148.
124. Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. *Placenta* 2011;32:105-115.
125. Cheong KB, Leung KY, Li TK, Chan HY, Lee YP, Tang MH. Comparison of inter- and intraobserver agreement and reliability between three different types of placental volume measurement technique (XI VOCAL™, VOCAL™ and multiplanar) and validity in the *in-vitro* setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:210-217.
126. Nowak PM, Nardoza LM, Júnior EA, Rolo LC, Moron AF. Comparison of placental volume in early pregnancy using multiplanar and VOCAL methods. *Placenta* 2008;29:241-245.

127. Deurloo K, Spreeuwenberg M, Rekoert-Hollander M, Vugt J. Reproducibility of 3-dimensional sonographic measurements of fetal and placental volume at gestational ages of 11-18 weeks. *J Clin Ultrasound* 2007;35:125-132.
128. Huster KM, Haas K, Schoenborn J, McVean D, Odibo AO. Reproducibility of placental volume and vasculature indices obtained by 3-dimensional power Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2010;29:911-916.
129. Guyomard A, Macé G, Ferdynus C, Franceschini C, Rousseau T, Sagot P. Reference ranges and distribution of placental volume by 3-dimensional virtual organ computer-aided analysis between 11 weeks and 13 weeks 6 days. *J Ultrasound Med* 2013;32:1477-1482.
130. Hafner E, Philipp T, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K, Bauer P. Second trimester measurements of placental volume by three-dimensional ultrasound to predict small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:97-102.
131. Hafner E, Metzenbauer M, Dillinger-Paller B, Hoefinger D, Schuchter K, Sommer-Wagner H, et al. Correlation of first trimester placental volume and second trimester uterine artery Doppler flow. *Placenta* 2001;22:729-734.
132. Law L, Leung T, Sahota D, Chan L, Fung T, Lau T. Which ultrasound or biochemical markers are independent predictors of small-for-gestational age? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:283-287.
133. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece A, Arduini D. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein A levels. *J Ultrasound Med* 2009; 28:1615-1622.
134. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2011;32:230-234.
135. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn* 2011;31:367-371.
136. Metzenbauer M, Hafner E, Schuchter K, Stangl G, Ogris E, Philipp K. Three-dimensional ultrasound measurement of the placental volume in early pregnancy: method and correlation with biochemical placenta parameters. *Placenta* 2001;22:602-605.
137. Hafner E, Metzenbauer M, Hofinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhor T, et al. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:652-657.
138. Pomorski M, Zimmer M, Florjanski J, Michniewicz J, Wiatrowski A, Fuchs T, et al. Comparative analysis of placental vasculature and placental volume in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional Power Doppler. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:331-337.
139. Noguchi J, Hata K, Tanaka H, Hata T. Placental vascular sonobiopsy using three-dimensional power Doppler ultrasound in normal and growth restricted fetuses. *Placenta* 2009; 30:391-397.
140. Yu C, Chang C, Ko H, Chen W, Chang F. Assessment of placental fractional moving blood volume using quantitative three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound in Med&Biol* 2003;29:19-23.
141. Mercé LT, Barco MJ, Bau S, Kupesic S, Kurjak A. Assessment of placental vascularization by three-dimensional power Doppler "vascular biopsy" in normal pregnancies. *Croat Med J* 2005;46:765-771.
142. Guiot C, Gaglioti P, Oberto M, Piccoli E, Rosato R, Todros T. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;31:171-176.
143. dePaula CF, Ruano R, Campos JA, Zugaib M. Quantitative analysis of placental vasculature by three-dimensional power Doppler ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks of gestation. *Placenta* 2009; 30:142-148.
144. Jones NW, Raine-Fenning NJ, Mousa HA, Bradley E, Bugg G. Evaluating the intra- and interobserver reliability of three dimensional ultrasound and power Doppler angiography (3D-PDA) for assessment of placental volume and vascularity in the second trimester of pregnancy. *Ultrasound in Med & Biol* 2011;37:376-385.
145. Mercé LT, Barco MJ, Bau S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler. *J Perinat Med* 2004;32:228-233.
146. Lai PK, Wang YA, Welsh AW. Reproducibility of regional placental vascularity/perfusion measurement using 3D power Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:202-209.

147. Martins WP, Lima JC, Welsh AW, Araujo E, Miyague AH. Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra- and interobserver reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:200-206.
148. Negrini R, Bussamra LC, Freitas LS, Júnior EA, Piatto S, Nardozza LM, et al. Assessment of placental blood flow between 22 and 34 weeks of gestation by 3D-sonography power Doppler vascular indices. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:53-57.
149. Tuuli MG, Houser M, Odibo L, Huster K, Macones GA, Odibo AO. Validation of placental vascular sonobiopsy for obtaining representative placental vascular indices by three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Placenta* 2010;31:192-196.
150. Jones NW, Raine-Fenning NJ, Bradley E, Bugg G. Placental 3-D power Doppler angiography-regional variation and reliability of two ultrasonic sphere biopsy techniques. *Ultrasound in Med&Biol* 2011;37:364-375.
151. Luria O, Barnea O, Shalev J, Barkar J, Kovo M, Golan A, Bar J. Two-dimensional and three-dimensional Doppler assessment of fetal growth restriction with different severity and onset. *Prenatal Diagnosis* 2012;32:1174-1180.
152. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, et al. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an *in-vitro* flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:551-559.
153. Alcazar JL. Three-dimensional power Doppler derived vascular indices: what are we measuring and how are we doing it? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:485-487.
154. Bewley S, Chard T, Grudzinskas G, Cooper D, Campbell. Early prediction of uteroplacental complications of pregnancy using Doppler ultrasound, placental function tests and combination testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:333-337.
155. Schwartz N, Wang E, Parry S. Two-dimensional sonographic placental measurements in the prediction of small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:674-679.
156. Prefumo F, Nanini S, Casagrande V, Pastorino D, Venturini PL, Biasio P. Correlation between first-trimester uterine artery Doppler indices and maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertility and Sterility* 2006;86:977-980.
157. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:16-27.
158. Poon LC, Zaragoza E, Akolekar R, Anagnostopoulos E, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor (PlGF) in small for gestational age pregnancy at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2008;28:1110-1115.
159. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:274-282.
160. Poon LC, Karagiannis G, Staboulidou I, Shafiei A, Nicolaides K. Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates. *Prenat Diagn* 2001;31:58-65.
161. Roman A, Desai N, Krantz D, Liu H, Rosner J, Vohra N, et al. Maternal serum analytes as predictors of IUGR with different degrees of placental vascular dysfunction. *Prenat Diagn* 2014;34:692-698.
162. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, Eleftheriades M, Michalits V, Kassanos D. First trimester prediction of small-and large-for-gestation neonate by na integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2011;91:104-111.
163. Tavares F. Programas de rastreio da região norte. Administração Regional de Saúde do Norte 2009 (disponível em: [URL: http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Conte%C3%BAdos/Planeamento%20Estrategico/Rastreios/Programas%20de%20rastreio%20na%20Regi%C3%A3o%20Norte%20-%20apresenta%C3%A7%C3%A3o.pdf](http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Conte%C3%BAdos/Planeamento%20Estrategico/Rastreios/Programas%20de%20rastreio%20na%20Regi%C3%A3o%20Norte%20-%20apresenta%C3%A7%C3%A3o.pdf))
164. Roseboom TJ, Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001;185:93-98.
165. Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOC* 2003;110:97-105.
166. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012;164:127-132.
167. Lin G, Wang X, Wu G, Feng C, Zhou H, Li D, et al. Improving aminoacid nutrition to prevent intrauterine growth restriction in mammals. *Amino Acids* 2014;46:1605-1623.

168. Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaidler A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;104:450-459.
169. Thorp JA, Walsh SW, Brath PC. Low-dose aspirin inhibits thromboxane, but not prostacyclin, production by humanplacental arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1381-4.
170. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:161-7.
171. Beaufils M, Uzan S, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985;265:840-842.
172. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990;263:1385-1389.
173. Meher S, Alfirevic Z. Aspirin for pre-eclampsia: beware of subgroup meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:479-485.
174. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Engl J Med* 1993;329:1213-8.
175. ECPPA (Estudo Colaborativo para a Prevenção da Pre-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:39-47.
176. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998;338:701-5.
177. Golding J. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. The Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:293-9.
178. Rotchell YE, Cruickshank JK, Gay MP, Griffiths J, Stewart A, Farrell B, et al. Barbados Low Dose Aspirin Study in pregnancy (BLASP): a randomized trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:286-292.
179. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1). *BJOG* 2003;110:475-84.
180. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994;343:619-29.
181. Italian Study of Aspirin in Pregnancy. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1993;341:396-400.
182. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art.No.: CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub2.
183. Bujold E, Roberge S, Lacase Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-414.
184. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:491-499.
185. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:818-26.
186. Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn* 2014;34:642-648.
187. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
188. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005;46:826-31.
189. Harrington K, Kurdi W, Aquilina J, England P, Campbell S. A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery Doppler at 20 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:13-18.

190. Bakhti A, Vaiman D. prevention of gravidic endothelial hypertension by aspirin treatment administered from the 8th week of gestation. *Hypertension Research* 2011;34:116-1120.
191. Zimmermann P, Eirio V, Koskinen, Niemi K, Nyman R, Kujansuu E, et al. Effect of low-dose aspirin treatment on vascular resistance in the uterine, uteroplacental, renal and umbilical arteries- a prospective longitudinal study on a high risk population with persistent notch in the uterine arteries. *European Journal of Ultrasound* 1997;5:17-30.
192. Norgard B, Puho E, Czeizel AE, Skriver MV, Sorensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: A population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;195:922-3.
193. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-AM A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1998;340:9-13.
194. Mirzaei F, Farzad-Mahajeri Z. Association of hereditary thrombophilia with intrauterine growth restriction. *Iran J Reprod Med* 2013;11:275-278.
195. D'Ippolito S, Santamaria A, Veglia M, Tersigni C, Simone ND. Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature. *Reproductive sciences* 2011;18:602-613.
196. Leduc L, Dubois E, Takser L, Rey E, David M. Dalteparin and low dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:787-793.
197. Martinelli I, Ruggerenti P, Cetin I, Pardi G, Perna A, Vergani P, et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood* 2012;119:3269-3275.
198. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;101:6-14.
199. Walker MC, Ferguson SE, Allen VM,. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. *Cochrane database& Systematic Reviews* 2003; Issue 2. Art. No.: CD003580.DOI:10.1002/14651858.CD003580.
200. Vries JJ, Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011;10:64-72.
201. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess* 2006;10:1-110.
202. Benedetto C, Marozio L, Tavella AM, Salton L, Grivon S, Giampaolo FD. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann NY Acad Sci* 2010;1205:106-117.
203. Conserva V, Muggiasca M, Arrigoni L, Mantegazza V, Rossi E, Ferrazzi E. Recurrence and severity of abnormal pregnancy outcome in patients treated by low-molecular-weight heparin: a prospective pilot study. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2012;25:1467-1473.
204. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2009;7:58-64.
205. Hossain N, Schatz F, Paidas MJ. Heparin and maternal fetal interface: why should it work to prevent pregnancy complications? *Thrombosis Research* 2009;124:653-655.
206. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD006780.DOI:10.1002/14651858.CD006780.pub3.
207. Potdar N, Singh R, Mistry V, Evans MD, Farmer PB, Konge JC, et al. First-trimester increase in oxidative stress and risk of small-for-gestational-age fetus. *BJOG* 2009;116:637-642.
208. Stanley JL, Andersson IJ, Poudel R, Rueda-Clusen CF, Sibley CP, Davidge ST, et al. Sildenafil citrate rescues fetal growth in the catechol-o-methyl transferase knockout mouse model. *Hypertension* 2012;59:1021-1028.
209. Schleussner E, lehmann T, Kahler C, Schneider U, Schlembach D, Groten T. Impact of the nitric oxide-donor pentaerythrityltetranitrate on perinatal outcome in risk pregnancies: a prospective, randomized, double-blinded trial. *J Perinat Med* 2014;42:507-514.
210. Vosatka RJ, Hassoun PM, Harvey-Wilkes KB. Dietary L-arginine prevents fetal growth restriction in rats. *Am J obstet Gynecol* 1998;178:242-6.

211. Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.:CD006490.DOI:10.1002/14651858.CD006490.
212. Winer N, Branger B, Azria E, Tsatsaris V, Philippe HJ, Roze JC, et al. L-arginine treatment for severe vascular fetal intrauterine growth restriction: a randomized double-blind controlled trial. *Clinical Nutrition* 2009;28:243-248.
213. Wareing M, Myers JE, O'Hara M, Baker PN. Sildenafil citrate (Viagra) enhances vasodilatation in fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2550-2555.
214. Villanueva-Garcia D, Mota-Rojas D, Hernández-González R, Sanchez-Aparicio P, Alonso-Spilsbury M, Trujillo-Ortega ME, et al. A systematic review of experimental and clinical studies of sildenafil citrate for intrauterine growth restriction and pre-term labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007;27:255-259.
215. Ganzevoort W, Alfirevic Z, Daddszen P, Kenny L, Papageorgiou A, Wassenaar-Leemhuis A, et al. STRIDER: sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction- a protocol for a systematic review with individual participant data and aggregate data meta-analysis and trial sequential analysis. *Systematic Reviews* 2014;3:23.
216. Girardi G. Can statins prevent pregnancy complications? *Journal of Reproductive Immunology* 2013;101:161-168.
217. Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Aicher A, Tschope C, Schultheiss H, Zeiher AM, et al. Quantification of circulating endothelial progenitor cells using the modified ISHAGE protocol. *Plos One* 2010;5:11
218. Ofori B, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:496-509.
219. Winterfeld U, Alignol A, Panchaud A, Rothuizen LE, Merlob P, Cuppers-Maarschalkerweerd B, et al. pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG* 2012;120:463-471.
220. Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, Osborne MJ, Cunningham ML, Stepanavage ME. Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. *Birth Defects Research (Part A)* 2005;73:888-896
221. Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:506-509.
222. Lecarpentier E, Morel O, Fournier T, Elefant E, Chavatte-palmer P, Tsatsaris V. Statins and pregnancy: between supposed risks and theoretical benefits. *Drugs* 2012;72:773-788.
223. Kane AD, Herrera EA, Hansell JA, Giussani DA. Statin treatment depresses the fetal defence to acute hypoxia via increasing nitric oxide bioavailability. *J Physiol* 2012;590:323-334.

VI. ANEXOS

Anexo I: Factores de risco clínicos associados ao desenvolvimento de restrição de crescimento intrauterino

Factor de risco	Referências relevantes	Principais achados
RCIU prévia	Andrew et al. (2007) ²³	Risco de recorrência ~20% (dependendo da persistência de FR).
Idade Materna	Beard et al. (2009) ²⁴	Risco >35 anos (RR, 1.13; IC 99% 1.06-1.20). Idade <21 anos é protectora (RR, 0.87; IC 99% 0.82-0.93).
Obesidade	Gardosi et al. (2009) ²⁵ e Radulescu et al. (2013) ²⁶	Aumento da incidência com a severidade da obesidade, podendo atingir os 50%.
Baixo ganho ponderal	Abrams e Selvin (1995) ²⁷	Baixo ganho de peso na gravidez, particularmente no segundo trimestre. Magreza.
Tabaco	Tul et al. (2003) ²⁸ e Vardavas et al. (2010) ²⁹	Risco > 3 vezes superior (RR, 3.4; IC 95% 1.67-6.97). Relação directa entre a carga tabágica e a severidade da RCIU.
Álcool	Muphy et al. (2013) ³⁰	Risco quando consumo durante a gravidez. Dose dependente.
Diabetes Mellitus	Rowan et al. (2009) ³¹ e Howarth et al. (2007) ³²	Cerca de 15% desenvolvem RCIU. Mulheres com doença vascular são mais susceptíveis.
Hipertensão arterial crónica	Sibai (2002) ³³	Risco dependente da severidade da hipertensão. Atinge os 40% em casos graves.
Nefropatia crónica	Nadeau-Fredette et al. (2013) ³⁴	Incidência de RCIU em grávidas a realizar diálise varia entre os 11 e 80%.
Doenças autoimunes	Cervera et al. (2002) ³⁵ e Rosner et al. (2014) ³⁶	Salientam-se lúpus eritematoso sistémico, síndrome dos anticorpos anti-fosfolipídicos e doenças do tecido conjuntivo. Risco aumenta na doença activa.
Hipoxemia materna crónica	Iqbal e Ciriello (2013) ³⁷	Salientam-se altitude, anemia crónica, doença cardíaca cianótica, doença pulmonar crónica.
Procriação medicamente assistida	Jackson et al. (2004) ³⁸	Associação permanece controversa. Numa meta-análise o RR foi 1.6 (IC 95% 1.3-2.0).
Baixo estatuto socioeconómico	Beard et al. (2009) ²⁴	Após ajuste para covariáveis permaneceu um risco acrescido (RR, 1.45; IC 99% 1.37-1.53).
Intervalo entre gestações	Luther et al. (2005) ³⁹	Curto intervalo entre gestações.
Gestação gemelar	Blickstein (2004) ⁴⁰	Cerca de 15-30% desenvolvem RCIU, principalmente na presença da síndrome de transfusão feto-fetal.
Infecções maternas	Marcondes et al. (2012) ²	Particularmente pelos agentes da rubéola, citomegalovírus, plasmodium, herpes e <i>toxoplasma gondii</i> .
Malformações fetais e anomalias cromossómicas	Lin e Santolaya-Forgas (1998) ⁴¹	Contribuem para cerca de 5-20% dos casos. Instalação precoce.
Malformações uterinas	Meyer et al. (2010) ⁴²	Destacam-se sinéquias, miomas submucosos e útero septado.

FR, factor de risco; IC, intervalo de confiança; RCIU, restrição de crescimento intrauterino; RR, risco relativo.

Anexo II: Associação entre o valor de a proteína plasmática A associada à gravidez e o desenvolvimento de restrição de crescimento intrauterino

Referência	População	Valor de referência (MoM)	Valor de referência (P)	Prev (%)	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	RR
<i>RCIU definida como peso <P10</i>									
Ong <i>et al.</i> (2000) ⁴⁹	5297		5	7.5	7.8				
Tul <i>et al.</i> (2003) ²⁸	1136	0.5		4.5	19.6		11.0		2.70
Dugoff <i>et al.</i> (2004) ⁵⁰	33395	0.42	5	9.20	10.45		18.71	91.32	2.47
Krantz <i>et al.</i> (2004) ⁵¹	8012	0.44	5	4.8	9.7	96.1	14.1	94.1	
<i>Spencer et al. (2005)⁵²</i>									
Cowans <i>et al.</i> (2007) ¹⁶	2119			43.46	9				
Pilalis <i>et al.</i> (2007) ⁵³	878	0.41	5	10.7	13.8	28.9			1.92
Canini <i>et al.</i> (2008) ⁵⁴	1630			9.4					1.67
Spencer <i>et al.</i> (2008) ⁵⁵	49801	0.42		7.1	12				2.70
Leung <i>et al.</i> (2008) ⁵⁶	2760	0.43	5	8.7	8.7		15.7		
Peterson <i>et al.</i> (2008) ⁵⁷	1371	0.45	5	6.8					2.4
Montanari <i>et al.</i> (2009) ⁵⁸	2134	0.47	10	9.6					2.1
Goetzinger <i>et al.</i> (2009) ⁵⁹	2150	0.46	5	7					2.6
Conserva <i>et al.</i> (2010) ⁶⁰	1687	0.40	5	10.6					1.3
<i>RCIU definida como peso <P5</i>									
Ong <i>et al.</i> (2000) ⁴⁹	5297		5	3.2	12.9				
Smith <i>et al.</i> (2002) ⁶¹	8839		5	4.2	3.9				2.8
Yaron <i>et al.</i> (2002) ⁶²	1622	0.25		3.0					3.12
Dugoff <i>et al.</i> (2004) ⁵⁰	33395	0.42	5	3.99	12.23		9.50	96.31	2.81
Cowans <i>et al.</i> (2007) ¹⁶	2119			24.68	10.52				
Pilalis <i>et al.</i> (2007) ⁵³	878	0.41	5	4.0	17.1		13.3		2.32
Spencer <i>et al.</i> (2008) ⁵⁵	49801	0.415	5	3.2	14				3.21
Phil <i>et al.</i> (2008) ⁶³	1700	0.42	5	5.2	0.13		14	95	3.00
Phil <i>et al.</i> (2008) ⁶⁴	144	0.64		2.1			22		
Karangianis <i>et al.</i> (2010) ⁶⁵	32850			4.7	25.5				
Kirkegaard <i>et al.</i> (2011) ⁶⁶	9450	0.4	5	5.0					2.53
D'Antonio <i>et al.</i> (2013) ⁶⁷	12355	0.39	5	4.6	12.79		13.02		3.39
<i>RCIU definida como peso <P3</i>									
Ong <i>et al.</i> (2000) ⁴⁹	5297		5	1.9	14.6				
Spencer <i>et al.</i> (2008) ⁵⁵	49801	0.415	5	2.0	16				3.66
<i>RCIU (outras definições)</i>									
Cowans <i>et al.</i> (2007) (<2500g) ¹⁶	2119			37.5	9.91				
Barrett <i>et al.</i> (2008) (<2500 g) ⁶⁸	10273	0.3	4						4.1
Marttala <i>et al.</i> (2010) (<2SD) ⁶⁹	19536	0.3	5	1.3	14.1	95.4	3.8	98.9	3.41

SD, desvio padrão; Esp, especificidade; MoM múltiplo da média; P, percentil; Prev, previsão; RCIU, restrição de crescimento intrauterino; RR, risco relativo; Sens, sensibilidade; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

Anexo III: Outros marcadores séricos utilizados na previsão da restrição de crescimento intrauterino¹²

Biomarcadores relacionados com a angiogénese

Factor de crescimento placentário
Tirosina quinase-1 solúvel semelhante a fms
Endoglin solúvel
Factor de crescimento endotelial vascular
Angiopoietina

Biomarcadores relacionados com a função endotelial/stress oxidativo

Homocisteína
Leptina
Dimetilarginina assimétrica
Molécula solúvel de adesão celular vascular 1
Molécula solúvel de adesão intracelular 1
Isoprostanos
8-oxo-7,8-hidroxi-2-deoxiguanosina
Fibronectina
Desidrogenase láctica
Pentaxina 3
Interferão gama
Antagonista dos receptores da interleucina 1
Interleucina 12
Eotaxina
Proteína C reactiva
Folato

Biomarcadores relacionados com proteínas placentárias/hormonas

Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 e 3
Desintegrina e metaloprotease 12
Proteína placentária 13
Activina A
Hormona de crescimento placentária
Glicoproteína beta 1 específica da gravidez
Anexina A5
Fator do crescimento de hepatócitos

Outros

Razão albumina:creatinina urinária
Vitamina D
Testes de função tiroidea (hormona tirostimulante, tiroxina livre, triiodotironina livre)
Marcadores genéticos

Anexo IV: Estudos do Doppler da artéria uterina no segundo trimestre para a previsão da restrição de crescimento intrauterino

Referência	População	IG (semanas)	Técnica ecográfica	Definição de alta impedância	Outcome	Prev (%)	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Newnham <i>et al.</i> (1990) ⁹²	501	18	DC	IR > P95	FCP <P10	9.8	6	95	13	90
					FCP <P5	4.8	43	90	18	97
Steel <i>et al.</i> (1990) ⁹³	1014	18 e 24	DC	IR > 0.58	FCP <P10	9.6	33	91	27	93
Bewley <i>et al.</i> (1991) ⁹⁴	913	16-24	DC	Média IR > P 95	FCP <P10	12.9	15	96	35	88
					FCP <P5	5.7	19	95	19	95
					FCP <P3	3.3	20	95	12	97
Bower <i>et al.</i> (1993) ⁹⁵	2058	18-22	DC	IR > P95 ou incisuras	FCP <P10	3.5	47	85	26	92
					FCP <P5	5.2	46	86	15	97
					FCP <P3	3.5	47	85	10	98
Valensise <i>et al.</i> (1993) ⁹⁶	272	22	DPC	Média IR > 0.58	FCP <P10	7.7	67	95	54	97
North <i>et al.</i> (1994) ⁹⁷	457	19-24	DPC	IR > 0.57	FCP <P10	6.6	50	90	27	96
Todros <i>et al.</i> (1995) ⁹⁸	916	19-24	DC ou DP	Rácio S/D > 2.7	FCP <P10	4.6	12	94	8	96
Harrington <i>et al.</i> (1996) ⁹⁹	1204	20 e 24	DC e DPC	IR > P95 ou incisuras	FCP <P10	10.9	32	94	38	92
Frusca <i>et al.</i> (1997) ¹⁰⁰	419	20 e 24	DC e DPC	Média IR > 0.58	FCP <P10	7.2	43	94	36	96
					FCP <P3	2.6	55	93	17	99
Irion <i>et al.</i> (1998) ¹⁰¹	1159	26	DPC	Média IR > 0.57	FCP <P10	11	29	89	25	91
Kurdi <i>et al.</i> (1998) ¹⁰²	946	19-21	DPC	Média IR>0.55 e incisuras bilaterais	FCP <P10	16.5	45	82	32	88
					FCP <P5	6	37	89	18	95
Coleman <i>et al.</i> (2000) ¹⁰³	116	22-24	DPC	IR>0.58	FCP <P10	26.7	84	39	33	87
				IR≥0.7	FCP <P10	26.7	55	73	43	82
				Entalhe bilateral	FCP <P10	26.7	36	89	53	79
Albaiges <i>et al.</i> (2000) ¹⁰⁴	1757	22-24	DPC	Média IP>1.45 ou incisura bilateral	FCP <P10	8.1	22	94	25	93
					FCP <P10+parto <34s	0.57	70	93	5.5	99.9
Papageorghiu <i>et al.</i> (2001) ¹⁰⁵	7851	22-24	DPC	Média IP > 1.63	RCIU <P10	9.4	16	96	30	92
				IP>1.63	RCIU <P10 + parto		56.31	95.09	2.3	99.99
				Entalhe bilateral	32s <P10		62.5	90.8	1.4	99.9
Phupong <i>et al.</i> (2003) ¹⁰⁶	322	22-28	DPC	Entalhe uni e bilateral	FCP <P10	1.9	67	82.9	6.9	99.2

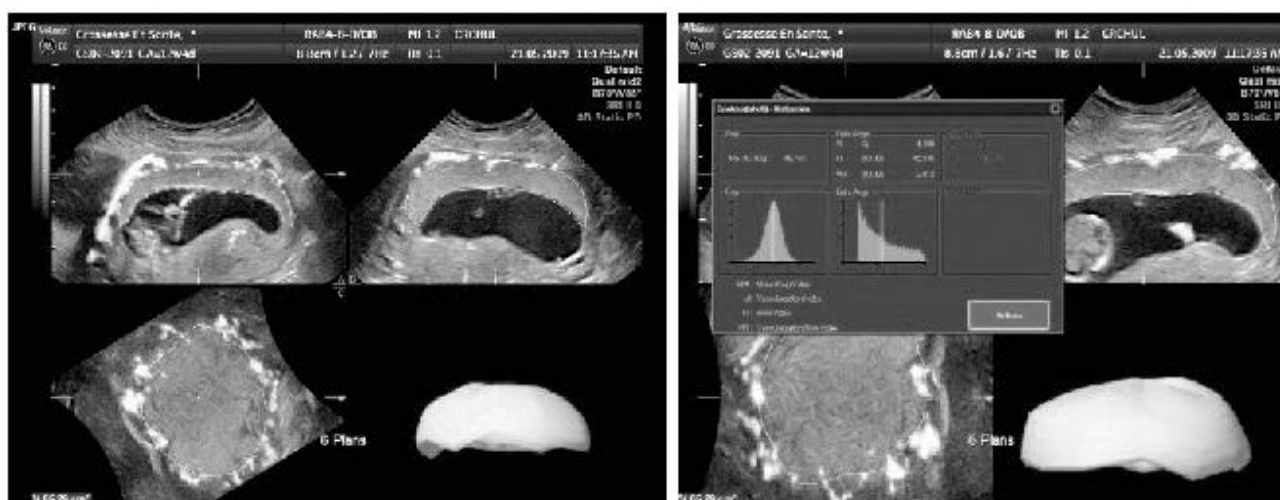
D, diástole; DC, Doppler contínuo; DP, Doppler pulsado; DPC, Doppler pulsado colorido; Esp, especificidade; FCP, feto constitucionalmente pequeno; IG, idade gestacional; IP, índice de pulsatilidade; IR, índice de resistência; P, percentil; Prev, prevalência; RCIU, restrição de crescimento intrauterino; s, semanas; S, sístole; Sens, sensibilidade; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

Anexo V: Estudos do Doppler da artéria uterina no primeiro trimestre para a previsão da restrição de crescimento intrauterino

Referência	População	IG (semanas)	Técnica ecográfica	Definição de alta impedância	Outcome	Prev (%)	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Van den Elzen <i>et al.</i> (1995) ¹¹¹	352	12-13	DC	IP >1.67	FCP <P10					
Harrington <i>et al.</i> (1997) ¹⁰⁷	652	12-16	DPC		FCP <P10	9.6	70	71.2	20.5	95.7
Martin <i>et al.</i> (2001) ¹¹²	3324	11-14	DPC	IP > 2.35	RCIU <P10	9.5	11.7	95.6	21.9	91.1
					RCIU <P10 + parto <32s	0.59	27.8	95.0	3.2	99.6
Dugoff <i>et al.</i> (2005) ¹¹³	1067	10-14	DPC	IR > 0.81	RCIU <P10	1.2	16.7	95.1	3.9	99.0
Gomez <i>et al.</i> (2005) ¹¹⁰	1091	11-14	DPC	IR > P95	RCIU <P10	3.7	24.3	95.4	16.9	97
Vanio <i>et al.</i> (2005) ¹¹⁴	120	12-14	DPC	Incisura bilateral	RCIU <P10	3.3	75	41	7	97
Pilalis <i>et al.</i> (2007) ⁵³	878	11-14	DPC	IP > 2.52	FCP <P10	10.7	10.6		22.2	22.2
					FCP <P5	4.0	22.8		17.8	17.8
Melchiorre <i>et al.</i> (2009) ¹¹⁵	3010	11-14	DPC	IR > P 90	RCIU <P10	2.1	24.5	91.3	4.4	98.7
					FCP <P10	12.5	13.7	91.7	17.8	89.0

DC, Doppler contínuo; DPC, Doppler pulsado colorido; Esp, especificidade; FCP, feto constitucionalmente pequeno; IG, idade gestacional; IP, índice de pulsatilidade; IR, índice de resistência; P, percentil; Prev, prevalência; RCIU, restrição de crescimento intrauterino; s, semanas; Sens, sensibilidade; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

Anexo VI: Exemplo da aquisição do volume placentário e índices de vascularização com o programa virtual organ computer-aided analysis¹²³



Anexo VII: Critérios para implementação de um programa de rastreio¹⁶³

Doença	Definição clara
	Importante problema de saúde pública, com prevalência bem definida
	História natural conhecida e um período assintomático reconhecido precocemente
Teste	Fácil de realizar e interpretar, preciso, fiável, reproduzível, sensível e específico
	Definição da população alvo
	Existência de valores de referência
	Seguro e aceite pela população
Intervenção	Disponibilidade de infra-estruturas
	Custo/efectividade
	Capacidade de acompanhamento dos casos positivos
	Existência de intervenção efectiva na prevenção precoce
	Passível de tratamento eficaz